

ARTICULO ORIGINAL

Perfil inmunológico, enfermedades infecciosas y no infecciosas en un grupo de pacientes paraguayos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**Immunological profile, infectious and non infectious disease in Systemic Lupus Eritematosus (SLE) paraguayen patients****Cabral MB de, Carpinelli M, Giménez V, Rovira C, Ferreira L**Depto. de Inmunología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud
Universidad Nacional de Asunción-Paraguay**RESUMEN**

EL lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria sistémica, autoinmune. Se ha observado un incremento de la morbi-mortalidad de etiologías cardiovasculares CV en los pacientes con LES, además las infecciones virales y bacterianas pueden servir como disparador ambiental para el desarrollo o la exacerbación del LES. En este estudio descriptivo se analizaron el perfil inmunológico, la presencia de enfermedades infecciosas y no infecciosas en pacientes con LES. Se incluyeron a 585 pacientes que concurrieron al departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, entre el 2004 al 2006, y que aceptaron voluntariamente participar en este estudio. Todos los pacientes respondieron a un cuestionario sobre datos demográficos, historia de enfermedades infecciosas, no infecciosas y se les determinó anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, y anti-cardiolipina ACA Ig G e Ig M en suero. Ochenta y cuatro por ciento de los pacientes fueron del sexo femenino, con una edad promedio de $35,2 \pm 15$ años, el 91% dio ANA positivo, de los cuales el 51% mostró patrón homogéneo, el 30% y el 6% dieron anti-DNA y ACA Ig M positivo respectivamente. Ciento cuarenta y ocho pacientes de los 585 completaron el cuestionario sobre otras patologías, el 31%(46/148) refirió alguna patología infecciosa o no. El 15%(7/46) enfermedades hemoparasitarias (toxoplasmosis, enfermedad de Chagas y leishmaniosis), el 30%(14/46) hepatitis virales, el 15%(7/46) hipertensión y diabetes, el 15%(7/46) disfunción tiroidea. Las características de los pacientes con LES concuerdan con lo descrito por la literatura, presentan factores de riesgo para desarrollar enfermedades CV y elevada frecuencia de enfermedades infecciosas regionales. Estudios analíticos podrían identificar la presencia de factores de riesgo en los pacientes con LES que incrementan la morbi-mortalidad de causa infecciosa o no infecciosa en estos pacientes inmunocomprometidos.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, perfil inmunológico, enfermedad infecciosa y no infecciosa.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease. Patients with SLE appear to have increased morbidity and mortality from cardiovascular diseases (CVD). On the other hand, viral and bacterial infections may serve as an environmental trigger for the development or exacerbation of SLE. In this descriptive study we analyzed the immunological profile, the presence of infectious and non infectious diseases referred by the patients with SLE. Five hundred eighty five patients attending to the Immunology department at the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud-Universidad Nacional de Asunción, during 2004 to 2006, voluntarily accepted to participate in this study and answered a questionnaire on demographic data, history of infectious and non infectious diseases, were tested for antinuclear antibodies ANA, anti-DNA and anticardiolipin antibodies ACA in serum samples. Eighty four percent of the patients were female, with median age of $35,2 \pm 15$ years old, 91% were ANA positive, 51% showed homogenous and speckled patterns, 30%, 6% were DNA and ACA IgM positive, respectively. One hundred forty eight out of 585 patients answered to a questionnaire referring on history of infectious and non infectious diseases: 31% (46/148), referred some of them. Fifteen percent with parasitics disease (toxoplasmosis, Chagas's disease, leishmaniosis), viral hepatitis in 30%, hypertension and diabetes in 15% and thyroid dysfunction in 15% patients.

***Autor Correspondiente:** Dra. Margarita Brizuela de Cabral

Teléfono: 59521202078

Email: mbcabral2003@yahoo.com

The characteristics of SLE patients were described. In order to get better understanding of SLE in our population, an analytical study could be installed considering the possibilities of co-morbidity in patients with SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, immunological profile, infectious and non infectious diseases.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y multisistémica de etiología desconocida, definida por sus características clínicas y por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. La frecuencia de LES en gemelos monocigotos es de 25% comparada con 2% en gemelos dicigotos; aunque esto sugiere un papel importante de la herencia en el desarrollo de LES, el factor genético por sí solo no explica la etiología de la enfermedad. Otros factores de riesgo, incluyendo endocrinos, ambientales, infecciosos y farmacológicos pueden actuar sinérgicamente en el desarrollo de LES en un huésped genéticamente susceptible(1). Aunque el tratamiento ha mejorado en las décadas recientes, se ha observado un incremento de la morbi-mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares(2,3,4), en los pacientes del sexo femenino con LES se describe que han sufrido cinco veces mas infarto al miocardio que la población general. Existen controversias sobre el mecanismo de la aterosclerosis prematura y que es atribuido a los factores de riesgo convencionales tales como hipertensión, diabetes, dislipidemia los cuales pueden ser provocados o exacerbados por el tratamiento con corticosteroides(6). Considerando que las infecciones virales y bacterianas pueden servir como disparador ambiental para el desarrollo o la exacerbación del LES(7,8), las infecciones son un problema frecuente en pacientes con LES. Los múltiples disturbios de la función inmune en combinación con los efectos de la terapia inmunosupresora, dan lugar a las neumonías, infecciones urinarias, celulitis, sepsis, meningitis por bacterias u hongos, que padecen estos pacientes(9). La disfunción a nivel de los fagocitos polimorfonucleares lleva a un defecto en el control de las infecciones comparando los pacientes con LES y un grupo sano, provocando una elevada la mortalidad en aquellos pacientes(10). Basándonos en lo descrito se realizó este estudio observacional descriptivo de corte transversal, determinándose el perfil inmunológico, la presencia de enfermedades infecciosas y no infecciosas en pacientes con LES.

METODOLOGIA

Se incluyeron en el estudio a quinientos ochenta y cinco pacientes de ambos sexos, quienes fueron remitidos al departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, en el periodo comprendido entre el 2004 al 2006. Todos los pacientes reunieron 4 ó más criterios propuestos para el diagnóstico de LES por el colegio Americano de Reumatología(11): presencia de erupción malar, anemia, anti-DNA positivo, titulo anormal de ANA, fotosensibilidad, artritis entre otros. Todos los pacientes que aceptaron voluntariamente participar en este estudio, respondieron a un cuestionario sobre datos demográficos, historia de enfermedades infecciosas, no infecciosas. La información obtenida fue manejada en forma confidencial. Los estudios laboratoriales realizados fueron anticuerpos antinucleares ANA, anti-DNA nativo, y anti-cardiolipina ACA Ig G e Ig M en suero. La determinación de ANA en 523 pacientes se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando como sustrato células de hígado de ratón, observándose el tipo de patrón de fluorescencia (puntillado o moteado, homogéneo, nucleolar y periférico). Se consideró positiva la reacción a partir de una dilución 1/40. La determinación de anti-DNA en 391 pacientes, por IFI utilizando como sustrato *Chritidia lucillae* (Binding Site-UK) y anti-inmunoglobulina humana conjugada a isotiocianato de fluoresceína (Sigma-USA). El complejo formado fue visualizado con un microscopio óptico de fluorescencia, se consideró positiva la reacción a partir de dilución 1/10. La determinación de anticuerpos anti-cardiolipina isotipos G y M en 80 pacientes se realizó por el método de ELISA (BINDAZYME-UK). Brevemente, las muestras de suero de los pacientes se incubaron en los pocillos sensibilizados con cardiolipina y cofactores, durante 30 min. Se agregó el conjugado con peroxidasa correspondiente anti Ig G o Ig M, posteriormente el sustrato tetrametilbencidina para el desarrollo de color, proporcional a la concentración de anticuerpos. Se determinaron las densidades ópticas en un lector de ELISA a 450 nm. Se siguieron las indicaciones del fabricante para determinar las concentraciones en unidades GPL y MPL de ACA Ig G e Ig M., considerando negativo (<11 Ig G o <10 Ig M), indeterminado (11 a 20 o 10 a 20), débil positivo (20 a 80) y fuerte positivo (>80), respectivamente.

Los datos se almacenaron en planillas electrónicas de Excel, y fueron procesados por Epi info 6, se presentan los resultados con estadística descriptiva y cruce de algunas variables. Utilizando la prueba t para variables continuas y chi cuadrado para variables dicotómicas con nivel de significancia de $p < 0.05$ con intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

En la población estudiada el ochenta y cuatro por ciento de los pacientes fueron del sexo femenino, con una edad promedio de $35,2 \pm 15$ años, mas del 60% fue menor de cuarenta años (figura 1). En cuanto a su perfil inmunológico, el 91% de los pacientes estudiados presento ANA positivo, de los cuales el 51% con patrón homogéneo y el 33% puntillado, el 30% y el 6% dieron anti-DNA y ACA Ig M positivo respectivamente. Ciento cuarenta y ocho de los quinientos ochenta y cinco pacientes completaron el cuestionario donde refirieron sobre otras patologías, el 31%(46/148) de los pacientes manifestó alguna patología, infecciosa y no infecciosa. Entre las patologías no infecciosas se destacan la atopia y la disfunción tiroidea y la hipertensión arterial, entre las infecciosas las hepatitis virales y la toxoplasmosis (tabla 1).

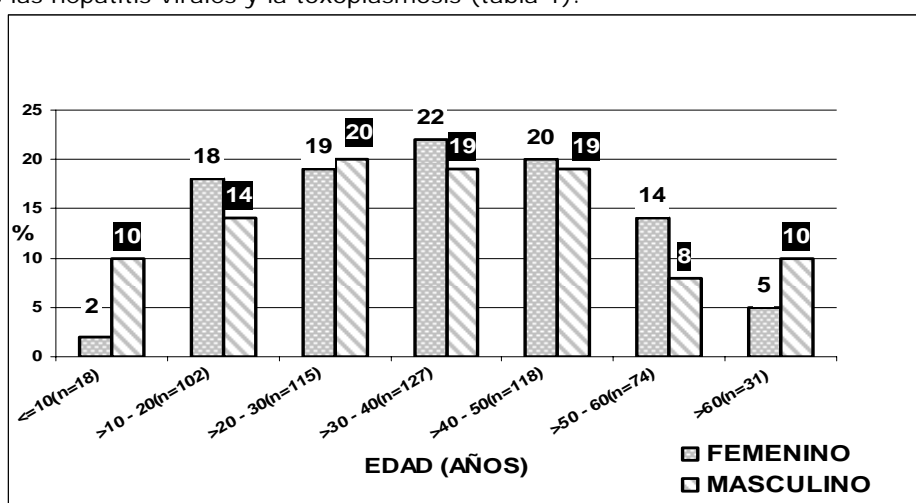


Figura 1. Distribución de la población estudiada según sexo y edad (n=585)
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS)-Universidad nacional de Asunción, 2007.

Tabla 1. Distribución de patologías infecciosas y no infecciosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=46)

	N	%
Patologías no infecciosas		
Disfunción tiroidea	7	15
Atopia	7	15
Diabetes tipo II	3	7
Hipertensión arterial	4	10
Patologías infecciosas		
Hepatitis virales	14	30
Enfermedad de Chagas-	2	4
Leishmaniosis		
Toxoplasmosis aguda	5	11
Otras (infección herpética, paperas, meningitis y erisipela)	4	8
Total	46	100

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS)-Universidad nacional de Asunción, 2007

Se observó una tendencia en mayores a 20 años a padecer otras patologías pero sin encontrarse diferencias significativas en relación a la edad, el sexo y los parámetros del perfil inmunológico que fueron analizados.

DISCUSION

Las características de los pacientes con LES que fueron incluidos en el presente trabajo concuerdan con lo descrito por la literatura(12,13) con predominancia en mujeres, y una mayor incidencia en el grupo etario de 10 a 40 años. La presencia de anticuerpos anti-nucleares en una elevada proporción y los patrones de fluorescencia que estarían indicando la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el DNA doble cadena, como histonas y Sm, que caracterizan al LES. Los anticuerpos anticardiolipina de tipo IgM se encuentran en elevadas concentraciones en la población estudiada, estos autoanticuerpos se encuentran relacionados con presencia de trombosis, abortos espontáneos en mujeres y trombocitopenia(14,15). En este trabajo se presenta por primera vez la descripción de enfermedades infecciosas y no infecciosas en pacientes con LES. Los pacientes lúpicos presentan mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones comunes, oportunistas o crónicas debido a los defectos inmunológicos y al uso de agentes inmunosupresores que conforman la terapia a la cual son sometidos(2). La población estudiada refiere patologías infecciosas entre las que sobresalen las hepatitis virales y las enfermedades parasitarias como la toxoplasmosis. Si bien en el presente estudio no se ha identificado el tipo de hepatitis viral, se considera a los pacientes con LES de alto riesgo para contraer hepatitis B, lo cual se podría determinar en futuras investigaciones. Otras patologías de tipo infeccioso como el VIH/SIDA y la tuberculosis deberían ser objeto de tamizaje previo al tratamiento, así como aquellas infecciones de tipo regional como la enfermedad de Chagas y Leishmaniosis. Se han observado casos de reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con compromiso de la inmunidad celular, como los portadores de neoplasias hematológicas, transplantados. La presencia endémica de enfermedad de Chagas podrían dar lugar a la superposición de estas patologías, que en algunos casos no puedan ser detectados o crear confusión en el momento del diagnóstico. Sobre la enfermedad de Chagas y LES se ha reportado un caso en la literatura, siendo un evento clínico poco frecuente que se constituye en un dilema terapéutico(16), estos pacientes pueden presentar una reactivación de la infección, lo cual puede observarse sobre todo en países como el Paraguay, donde tenemos zonas de media y elevada endemicidad, así como otras patologías parasitarias regionales como la leishmaniosis(17). En la población estudiada se han encontrado pacientes con esta patología parasitaria pero no se describen datos en la literatura sobre pacientes con LES y leishmaniosis. Aunque el LES está asociado con eventos prematuros de infarto al miocardio pocos estudios de caso control se han realizado. Entre los factores de riesgo para aterosclerosis, se ha demostrado la presencia de dislipoproteinemia, en este trabajo no se ha identificado la presencia de esta patología pero sí de otras que constituyen factores de riesgo, como la diabetes de tipo II e hipertensión siendo estos eventos poco descritos por otros autores(18). Si bien el tratamiento con corticosteroides puede estar asociado con el desarrollo de diabetes mas aún si se considera la carga genética, nuestros resultados muestran una mayor proporción de pacientes diabéticos que el reportado por otros autores, sin embargo un menor número de individuos hipertensos(5). Los eventos inflamatorios que se producen en esta enfermedad autoinmune pueden contribuir para la formación de las lesiones arterioscleróticas y aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes(19, 20,21). En Paraguay, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad, con un promedio anual del 33% de todas las defunciones en ambos sexos(17,21), no se disponen de datos nacionales publicados sobre LES y morbi-mortalidad. Otra patología identificada en los pacientes con LES, fueron las relacionadas con una disfunción tiroidea ya sea hiper o hipotiroidismo, nuestros hallazgos son similares a los descritos por Kakehasi AM et al. Sin embargo no se describen asociaciones entre la actividad de la enfermedad y la presencia de la disfunción tiroidea.²² Entre las limitaciones del estudio para realizar posibles asociaciones se encuentra el tamaño reducido de la muestra de individuos con co-morbilidades, por este motivo los resultados sirven para describir y caracterizar a la población estudiada. A fin de tener una mejor comprensión de esta patología autoinmune que presenta procesos inflamatorios crónicos(23,24,25) es recomendable realizar en el futuro estudios analíticos para identificar factores de riesgo en los pacientes con LES, a fin de determinar la terapéutica apropiada y prevenir la morbi-mortalidad de causa infecciosa o no infecciosa en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán L M, Jiménez-Balderas F J, Camargo-Coronel , Escobedo-de la Peña J, Fraga A. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. Salud pública Méx. 2002 Jun [citado 2007 Jun 29] ; 44(3): 213-18. Disponible en: <http://www.scielosp.org/scielo>.
2. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. Autoimmunity. 2005;38(7):473-85.
3. Nurmohamed MT, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA. Rheumatic diseases as risk factors for cardiovascular disease. Ned Tijdschr Geneesk. 2006 Sep 2;150(35):1921-4.

4. Bertin P. What is the frequency of cardiovascular risk factors and co-morbidity in patients with rheumatic diseases?. *Presse Med.* 2006; 35(9 Spec No 1):1S5-9.
5. Asanuma Y, Oeser A, Ayumi K, Shintani A, Turner E, Olsen N, Fazio S, Mac Rae FL, Raggi P, Stein CM. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2407-15.
6. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-406.
7. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(5):663-70.
8. Juárez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(1):163-84.
9. Graells ML, Molina J, Almenar MaV, Llorca L, Martínez C, Tahoces ML, et al. Lupus eritematoso sistémico, con síndrome antifosfolípido asociado. *Rev Diagn Biol.* [serial on the Internet]. 2001 [cited 2007 June 22]; 50(1): 42-4. Available from: <http://www.scielo.isciii.es/scielo>.
10. Carvalho Neves Forte W, Almeida RM, Da Silva Cairo Bizuti G, Neves Forte D, Bruno S, Russo Filho FS et al. Fagocitose Por Neutrófilos No Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1): 35-9.
11. Jiménez S; Cervera R; Font J; Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 25(1): 3-12.
12. Kosminsky S, Carneiro De Menezes R; Cunha Duarte Coêlho MR. Infecção Pelo Vírus Epstein-Barr Em Pacientes Com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(5): 352-5
13. Medeiros Bezerra EL, Pereira Vilar MJ, Costa Barbosa OF, Queiroz Santos S, Araújo Castro M, Cavalcanti da Trindade M, Sato EI. Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Clinical and Laboratory Profile of Patients Followed at the Onofre Lopes University Hospital (UFRN-Natal/Brazil) and Early Organ Damage in Patients with Recently Diagnosed Disease. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45(6):339-42.
14. Font-Franco J, García-Carrasco M, Ramos-Casals, Cervera-Segura R, Ingelmo-Morin M. Autoanticuerpos en la practica clinica. Barcelona: Masson 2001.
15. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, del Olmo JA, Darnell A, Ingelmo M. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33(4):217-30.
16. Dos Santos-Neto LL, Polcheira MF, Castro C, Corrêa Lima RA, Simaan CK, Corrêa-Lima FA. *Trypanosoma cruzi* high parasitemia in patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2003, 36(5): 613-15.
17. Organización Panamericana de la Salud. Perfiles de País: Paraguay. *Boletín Epidemiológico.* 2004, 25 No 2, junio. Disponible en <http://www.paho.rg/spanish>.
18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation.* 2001; 104:1887-93.
19. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ioannidis JPA, Tektonidou MG, Mastorakou I, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003; 42:645-51.
20. Silva de Sousa AW, Hatta FS, Miranda Jr F, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *São Paulo Med J* 2005; 123(3):137-42.
21. WHO Collaborating Centre on Surveillance of Cardiovascular Diseases Map and Webpage created at: Tuesday, Oct. 18, 2005. (www.cvdinfobase.ca).
22. Kakehasi AM, Naves Dias V, Elias Duarte J, Costa Duarte Lanna C, Parreiras de Carvalho MA. Thyroid Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus: a Study in 100 Brazilian Patients. *Rev Bras Reumatol.* 2006, 46(6): 375-79.
23. De Maria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol.* 2002 Mar 21; 89(6A):33D-8D.
24. Sabry AA, Elbasyouni SR, Kalil AM, Abdel-Rahim M, Mohsen T, Sleem A. Markers of inflammation and atherosclerosis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrology (Carlton).* 2006 Aug; 11(4):329-35.
25. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. Increased concentration of pro atherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol.* 2006 Mar; 33(3):539-45.